

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 10 月 2 日 (02.10.2003)

PCT

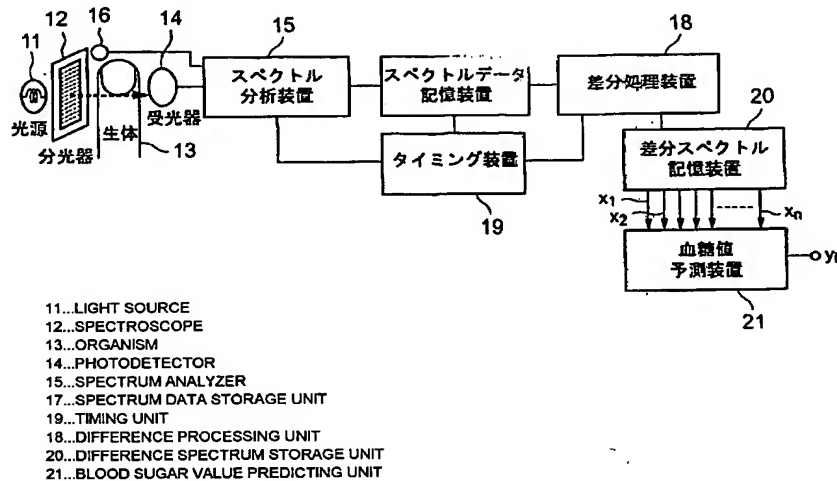
(10) 国際公開番号
WO 03/079900 A1

- (51) 国際特許分類: A61B 5/145 (71) 出願人 および
(72) 発明者: 山越 憲一 (YAMAKOSHI, Ken-ichi) [JP/JP];
(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03587 〒920-0953 石川県 金沢市 涌波 3 丁目 5 番 5 7 号
Ishikawa (JP).
(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 25 日 (25.03.2003)
(25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 大胡 典夫, 外(OHGO, Norio et al.); 〒212-
0013 神奈川県 川崎市 幸区 堀川町 580 番地 ソリッド
(26) 国際公開の言語: 日本語 スクエア 東館 4 階 大胡・竹花特許事務所 Kanagawa
(JP).
(30) 優先権データ: 特願 2002-83587 2002 年 3 月 25 日 (25.03.2002) JP (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,

[続葉有]

(54) Title: NONINVASIVE BLOOD COMPONENT VALUE MEASURING INSTRUMENT AND METHOD

(54) 発明の名称: 非観血血液成分値測定装置及び方法



(57) Abstract: A noninvasive blood component value measuring instrument for measuring the blood component values including the blood sugar value of an organism by a noninvasive method, comprising a light source (11) for projecting light of a plurality of wavelengths to the organism (13), a photodetector (14) for detecting the light transmitted through the organism or irregularly reflected from the organism, a spectrum analyzer (15) to which the output signal of the photodetector is supplied and which is used for analyzing the spectra of the lights transmitted through or reflected from the organism at different times, a difference processing unit (18) for generating a difference spectrum from the spectra at different times measured by the spectrum analyzer (15), and a blood sugar value predicting unit (21) for outputting the blood sugar value on receiving the output data from the difference processing unit (18).

(57) 要約: 本発明の非観血血液成分測定装置は、複数の波長を含む光を生体 13 に照射する光源 11 と、前記光が前記生体を透過し、または前記生体で散乱反射した後の光を検出する受光器 14 と、この受光器の出力信号が供給され、前記生体を異なる時刻に透過し、または反射した光のスペクトルを分析するスペクトル分析装置 15 と、このスペクトル分析装置 15 で測定された前記異なる時刻における

[続葉有]



NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

非観血血液成分値測定装置及び方法

技術分野

本発明は、血糖値を含む血液生化学成分値を測定する装置及び方法に関し、特に、生体から採血することなく非侵襲で血中の血糖値等を測定する非観血血液成分測定装置及び方法に関する。

近年生活習慣病の代表として注目されている糖尿病は、高齢化及び生活スタイルの変化等から、増加の一途を辿っている。従来は、微量の採血を行って血糖値（グルコース濃度）測定を行うのが一般的であるが、これに伴う苦痛と煩わしさの軽減が強く望まれている。また、他の血液生化学成分値は採血による血液検査以外に方法はなかった。

一方、近赤外領域の光を使用した無侵襲的測定が、生体に対する危険性が非常に低いことや、従来の測定では測定不可能な項目の測定できる可能性があることから注目を集めており、例えば、グルコースもこの波長域においてその構成分子に由来する固有吸収帯を持っているため、種々の方法が報告されている（参考文献：尾崎幸洋編著、実用分光法シリーズNo. 4「分光学の医学応用」、アイピーシ）。

例えば、参考文献によれば、赤外光を指先に照射し、その透過光をコンピュータにより演算処理して血糖値を求める方法が提案されている。しかしこの方法では、得られた透過光から血中のグルコースの量を見積もることは非常に困難であるため、この見積もりを多変量解析を用いて行う方法も提案されている。

しかし、近赤外領域におけるグルコース固有の吸収帯がタンパク質等の他の成分の吸光領域と重なり、グルコースのみに由来する吸光特性と他の物質の吸光特性との分離が困難であるため、測定精度や測定の再現性等に問題があり、未だ実用化に至っていない。

また、上述の多変量解析を用いたグルコース測定方法としては上記参考文献には次のように報告されている。この方法は、血清中に溶けたグルコースサンプルに対し、1325nm-1800nmと2035nm-2375nmの2つの波

長領域の光を照射して赤外スペクトルを測定し、ケモメトリックス法の1つであるPLS法を用いて血清中のグルコースを測定するものである。

しかしこの方法は、測定には0.5mmの光路長の石英セルを用いて透過法でNIRSystem社製の近赤外分光装置を使用したと報告されているように、石英セルを用いた測定であり、生体に光を照射して測定する非観血測定法ではない。

上述した従来の吸光分析を利用する非観血血糖値測定法では、グルコースの吸収帯が骨、静脈、筋肉等生体内における他の組織成分の吸収領域と重なり、分離が困難で正確な測定ができないため、実用化できなかった。

したがって本発明は上記の問題点を解決し、簡便で高精度の血糖値を含む非観血血糖値測定装置及び方法を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明の非観血血液成分値測定装置は、複数の波長を含む光を生体に照射するための光源と、前記生体を透過し、または前記生体で反射した光を検出する受光器と、この受光器の出力信号が供給され、前記生体を異なる時刻に透過し、または前記生体で反射した光のスペクトルを分析するスペクトル分析装置と、このスペクトル分析装置で測定された前記異なる時刻における光のスペクトルから差分スペクトルを発生する差分スペクトル発生装置と、この差分スペクトル発生装置の出力データが入力され、血液成分値を出力する血液成分値予測装置とを備えたことを特徴とする非観血血液成分値測定装置。

また、本発明の非観血血液成分値測定装置においては、前記血液成分値予測装置は、血液成分値が既知である複数の全血サンプルのスペクトルデータを説明変数とし、血液成分値を目的変数とする多変量回帰分析モデルを備え、この多変量回帰分析モデルに、血液成分値が既知である血液から得られた前記差分スペクトルデータを前記説明変数として入力し、前記目的変数を前記多変量回帰分析モデルにより算出し、これを血液成分値として出力することを特徴とするものである。

また、本発明の非観血血糖値測定装置は、複数の波長を含む光を生体に照射す

るための光源と、前記生体を透過し、または前記生体で反射した光を検出する受光器と、この受光器の出力信号が供給され、前記生体を異なる時刻に透過し、または前記生体で反射した光のスペクトルを分析するスペクトル分析装置と、このスペクトル分析装置で測定された前記異なる時刻における光のスペクトルから差分スペクトルを発生する差分スペクトル発生装置と、この差分スペクトル発生装置の出力データが入力され、血糖値を出力する血糖値予測装置とを備えたことを特徴とするものである。

さらに、本発明の非観血血糖値測定装置においては、前記血糖値予測装置は、その血糖値が既知である複数の全血サンプルのスペクトルデータが説明変数として入力され、目的変数として血糖値を出力する多変量回帰分析モデルにより構成され、この多変量回帰分析モデルに、血液成分値が既知である血液から得られた前記差分スペクトルデータを前記説明変数として入力し、前記目的変数を前記多変量回帰分析モデルにより算出し、これを血糖値として出力することを特徴とするものである。

本発明の非観血血液成分値測定方法は、複数の波長を含む光を生体に照射するステップと、前記生体を透過、または前記生体で反射した光を検出して電気信号に変換するステップと、前記変換された電気信号を用いて前記生体を異なる時刻に透過または反射した光のスペクトルを分析するステップと、前記異なる時刻における光のスペクトルから差分スペクトルを発生するステップと、この差分スペクトルから対応する血液成分値を予測するステップとを備えたことを特徴とするものである。

また、本発明の非観血血糖値測定方法においては、前記血糖値を予測するステップは、その血糖値が既知である複数の全血サンプルのスペクトルデータが説明変数として入力され、目的変数として血糖値を出力する、多変量回帰分析モデルを用い、このモデルに血糖値が未知の血液から得られた前記差分スペクトルデータを説明変数として入力し、目的変数として血糖値を出力として供給することを特徴とするものである。

図面の簡単な説明

第1図は本発明の非観血血糖値測定装置の構成を示すブロック図である。

第2図は第1図における血糖値予測装置に用いられる分析予測モデルの構築方法を示すフローチャートである。

第3図は生体内の動脈容積脈波形図である。

第4図は第1図におけるスペクトル分析装置の出力であるスペクトルの例を示す波形図である。

第5図は第1図における血糖値予測装置の動作を説明するための図である。

第6図本発明の原理を説明するための、生体を透過した光の性状の模式図である。

第7図は本発明の他の実施例を示す構成図である。

発明の詳細な説明

以下、本発明の実施例を図1により詳細に説明する。以下の実施例においては、血液成分として血糖値を測定する場合について説明するが、本発明は、動脈血中に存在する血糖値以外の血液成分であって、吸光特性及び散乱反射特性を有する他の物質の濃度の測定についても適用できる。

第1図は、本発明の非観血血糖値測定装置の構成を示すブロック図である。

本発明の非観血血糖値測定装置は、図1に示すように、近赤外波長領域、例えば800nmから2400nmの波長を有する光を発光する光源11が設けられる。この光源11からの光はアクティブ分光器12を介してたとえば指尖や耳朶などの生体13に照射される。アクティブ分光器12は光源11からの光をその全波長領域に亘って例えば3nmの波長間隔で順次分光し、約530個の異なる波長の光を走査出力するものである。上記の波長領域内での波長走査は、生体13内の動脈波形の1周期内で例えば20回程度繰返して行われる。すなわちこのアクティブ分光器12は、約50msの間隔で近赤外領域の光を順次走査して生体13に照射する。生体13を透過した光は光源11と反対側に配置された受光器14により受光され、電気信号に変換される。

受光器 1 4 の出力信号はスペクトル分析装置 1 5 に供給され、ここで光源 1 1 の波長毎の受光器 1 4 の出力からなる吸光スペクトルが作成される。すなわち、スペクトル分析手段 1 5 には、受光器 1 4 の出力信号とともに、光源 1 1 から生体 1 3 に入射する光の強度、すなわち入射光強度 I_0 を検出して電気信号に変換するセンサ部 1 6 の出力が供給される。ここでは後述するように、生体 1 3 を透過した各波長入における光の強度、すなわち透過光強度 I との比 (I/I_0) である吸光度が算出され、これによって吸光スペクトルが作成される。この吸光スペクトルは、前述したように、アクティブ分光器 1 2 の毎秒 20 回の走査により、毎秒 20 個の吸光スペクトルが作成される。

スペクトル分析装置 1 5 により得られた吸光スペクトルのデータはスペクトルデータ記憶装置 1 7 に記憶される。このスペクトルデータ記憶装置 1 7 はスペクトル分析装置 1 5 の数秒間分の出力データを、ファーストイン・ファーストアウトで逐次記憶保持する。

このスペクトルデータ記憶装置 1 7 から読み出されたスペクトルデータは差分処理装置 1 8 に供給され、ここで後述するように、異なる時刻における吸光スペクトル間の対応する波長における吸光度の差により構成される差分スペクトルが作成される。

スペクトル分析装置 1 5、スペクトルデータ記憶装置 1 7 および差分処理装置 1 8 は、アクティブ分光部 1 2 の毎秒 20 回の走査に同期して行われるが、これらの各装置間の同期はこれらの装置に同期信号を供給するタイミング装置 1 9 により行われる。

差分処理装置 1 8 により作成された差分スペクトルデータは差分スペクトル記憶装置 2 0 に記憶される。この差分スペクトル記憶装置 2 0 も数秒間分の差分処理装置 1 8 の出力データを、ファーストイン・ファーストアウトで逐次記憶保持する。

この差分スペクトル記憶装置 2 0 から読み出された差分スペクトルデータは、血糖値予測装置 2 1 に入力され。血糖値予測装置 2 1 は、後述するように、入力された差分スペクトルデータから、多変量解析法の 1 つである偏最小 2 乗解析法 (Partial Least Squares Regression、以下では PLS 法という。) を用いた多変量

解析により、血糖値を予測する装置である。すなわち、この血糖値予測装置 21 は、多数の既知の血糖値を有する全血サンプルを用い、PLS法により血糖値を算定するソフトモデルとして構築される。

第2図は、第1図に示したソフトモデルとしての血糖値予測装置 21 の構成方法を示す概念図である。既知血糖値サンプル 31 は、複数個の石英セル（図示せず）に充填された、グルコース濃度が予め知られており、かつ、互いに少しずつ異なる濃度の血液である。このサンプル 31 は、例えば、健常成人男性 7 人から直接採血を行い、これをベースとして各々グルコース濃度範囲 30-450 mg/dl の間で 36、54、…、486 mg/dl のように、18 mg/dl ずつ異なるとともに、血液中のアルブミン濃度あるいはヘマトクリット濃度が異なる多数の全血サンプルとした。これらのサンプル 31 はそれぞれ、図 1 に示した光源 11、分光器 12、受光器 14 およびスペクトル分析装置 15 からなる分光分析器により、吸光スペクトル 32 が作成される。これらの吸光スペクトル 32 のデータ X は、対応する n 個の既知の血糖値 y_n 33 とともに PLS 回帰分析予測モデル 34 が決定される。すなわち、吸光スペクトル 32 のデータ X は、異なる m 個（約 530 個）の分光波長に対する吸光度であり、これらを x_1, x_2, \dots, x_m で表し、これらの変数を用いて n 個の既知の血糖値 y_1, y_2, \dots, y_n を次の行列式で近似する。

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \cdot & & \\ \cdot & & \\ \cdot & & \\ a_{1n} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ x_n \end{bmatrix} \quad \text{式 1}$$

この行列式に、前記サンプル溶液を用いた吸光スペクトルデータを代入し、PLS法を用いて行列式の係数値を決定する。これによって血糖値推測モデル式が得られる。ここで、PLS法は次式で示されるように、説明変数として潜在変数 T_{PLS} の相関を考慮し、かつ、Xに含まれる情報をなるべく多量に利用する手法

である。

$$\left. \begin{aligned} y &= Tq + f \\ X &= TP^T + E \\ S &= y^T T \end{aligned} \right\} \quad \text{式 2}$$

ただし、
 T : 潜在変数
 q : 潜在変数回帰係数
 E, f : X, y の残差
 P : n -デインク行列
 S : y と T の共分散

具体的には、市販のPLS法による回帰分析コンピュータアプリケーションソフト（例えば、商品名：MATLAB）に、 n 個の既知血糖値サンプルの各血糖値 y_1, y_2, \dots, y_n 及び各分光波長の吸光度値 x_1, x_2, \dots, x_m を入力して、式2の P および潜在変数 T の回帰係数 q を決定する。これによって、PLS法による回帰分析予測モデル（血糖値算定モデル）34が得られる。次に、血糖値が未知の血液から得られた新しい各分光波長の吸光度値 x_1, x_2, \dots, x_m をデータとして入力すると、モデル作成時に決定された P に基づいて、新たな T が計算される。これらの新しい各分光波長の吸光度値 x_1, x_2, \dots, x_m は、前述した差分スペクトル記憶装置20から読み出された差分スペクトルデータとして入力される。この新たな T とモデル作成時に決定された q を用いて血糖値の予測値 y_i が求められる。

次に以上のように構成された本発明の非観血血糖値測定装置の動作および血糖値の測定手順を、第3図および第4図を参照して説明する。

第1図に示すように、光源11からの光をアクティブ分光器12により、毎秒20回で速度で繰り返し走査し、これを生体13に照射する。生体13を透過した光を受光器14で受光して、スペクトル分析装置15により、40～50ms間隔で各1個の吸光スペクトルが測定される。測定されたスペクトルデータは、

次のスペクトル測定タイミングまでにスペクトルデータ記憶装置 20 に記憶される。第 3 図は生体 13 内の動脈容積脈波形を示し、横軸は時間、縦軸は動脈血流量（容積脈波）を示している。同図の時刻 t_1 、 t_2 、 \dots 、 t_n は、アクティブ分光器 12 による波長の走査開始時刻を示し、 n はここでは 20 である。このようにして得られた各時刻 t_1 、 t_2 、 \dots 、 t_n における吸光スペクトルは、第 5 図に示される。同図の横軸は波長、縦軸は吸光度を示している。

次に第 1 図の差分処理装置 18 は、各時刻 t_1 、 t_2 、 \dots 、 t_n における吸光スペクトルから任意の 2 つの時刻、例えば、動脈血波形の立ち上がり時刻 t_1 とピーク時刻 t_2 における吸光スペクトルから差分スペクトルを作成する。

第 5 図は、第 1 図の血糖値予測装置 21 の動作を示す模式図である。同図の (a) には、上記の差分スペクトルの一例が示されている。同図の横軸は波長、縦軸は吸光度の差を示している。この差分スペクトルを表すグラフ曲線は、 t_2 と t_1 における各吸光スペクトルの各波長における吸光度の差をプロットしたものである。

第 5 図 (b) の (S1)、(S2)、 \dots 、(Sm) は、 m 個の既知血糖値全血サンプルの吸光スペクトルである。

血糖値予測装置 21 には、第 6 図 (a) に示される差分スペクトルデータが入力される。血糖値予測装置 21 には、また、 m 個の既知血糖値全血サンプルの吸光スペクトル第 5 図 (b) の (S1)、(S2)、 \dots 、(Sm) とこれらに対応する血糖値の関係を示す数式である、PLS 回帰分析モデルが組み込まれている。血糖値予測装置 21 は、差分スペクトル記憶装置 20 から入力データとして与えられた差分スペクトルとサンプル溶液の吸光スペクトルとを比較し、最も類似する吸光スペクトルを有するサンプル溶液の血糖値を推定血糖値として出力する。

このように、血糖値予測装置 21 の入力データとして差分スペクトルを用いることにより、高い精度で血糖値の予測ができることが判明した。その理由を図 6 により説明する。第 6 図は生体 13 への入射光強度 I_0 と、透過光強度 I_1 、 I_2 および生体内での吸光量との関係を示す模式図である。同図にはまた、第 4 図に示した動脈血波形 P も表示されている。同図において、例えば、動脈血波形 P が最定値となる $t = t_1$ における透過光度強度 I_1 は、 $(\text{入射光強度 } I_0) - (\text{最小流量の動脈$

血層での吸収光量 I_3) - (静脈血層での吸収光量 I_4) - (血液以外の生体組織層での吸収光量 I_5) である。また、動脈の最大流量となる $t = t_2$ における透過光度強度 I_2 は、(入射光強度 I_0) - (最小流量の動脈血層での吸収光量 I_6) - (静脈血層での吸収光量 I_4) - (血液以外の生体組織層での吸収光量 I_5) となつて、この2つのスペクトルの差分は、それぞれに共通に含まれる静脈血層での吸収光量 I_4 および血液以外の生体組織層での吸収光量 I_5 を除去した、動脈の脈動の吸収光量である拍動成分 ΔI のスペクトルを抽出する。したがって、第1図のスペクトル分析装置15あるいはスペクトルデータ記憶装置17における吸光スペクトルには、静脈血や血液以外の生体組織による吸光成分が含まれるが、差分処理装置18で作成した差分スペクトルは、動脈血の吸光成分のみに依存する吸光スペクトルとなる。したがって、この差分スペクトルは、静脈血や血液以外の生体組織による吸光成分が含まれないため、これらの妨害因子の影響を除去することができ、これによって高精度な非観血血糖値測定装置の実用化が可能となった。

ところで、上述の生体13の測定による差分スペクトル作成において、動脈波形の1心拍中の最大流量と最小流量になるそれぞれのスペクトルの差分を採る場合は、1心拍で1回の血糖値算定演算を行い、血糖値の出力も1心拍に1回である。しかし、スペクトルデータは1心拍間に20回近く繰返し測定されるため、隣接する2つの時刻における差分スペクトルを順次時刻をずらせながら連続差分スペクトルとして取り出し、これらを用いて血糖値算定演算を行うこともできる。この場合、隣接時刻のスペクトルの変化が微小で差分スペクトルの信号雑音比が低下して、血糖値算定演算の結果のばらつき(残差)も大きくなることが予想される。したがって、これらの差分スペクトルに対して時系列平均化を行って血糖値予測装置21に入力するか、あるいは、血糖値予測装置21により、次々に算出される血糖値を時間平均、または移動平均などの統計的処理で平滑化をして測定結果を見易くして測定結果を表示することも可能である。

なお、以上説明した実施例においては、生体13からの透過光のスペクトルを測定したが、透過光に限らず、生体13からの反射光のスペクトルを測定してもよい。第7図はこの例を示す部分説明図であり、第1図と同じ構成部分には同じ符号を

付して詳細な説明は省略する。図示のように、この実施例では、受光器 1 3 は生体 1 3 に対して、光源 1 1 と同じ側に配置され、反射光を受光する。そしてこの受光器 1 3 の出力信号を図 1 に示すスペクトル分析装置 1 5 に供給することにより、上記の実施例と同様に血糖値を測定することができる。

また、第 1 図および第 7 図に示した実施例では、光源 1 1 からの光をアクティブ分光器 1 2 で分光した後、生体 1 3 に照射したが、光源 1 1 からの光を生体 1 3 に照射した後の透過光、または散乱反射光を分光してスペクトル分析してもよい。例えば、特定の波長にのみ感度を有する受光器を多数配列し、これらによって受光することにより分光することができる。

また、上述の実施例では、血糖値予測装置 2 1 として PLS 法を適用したモデルを用いたが、同じく多変量回帰分析法の一つである、式 3 に示す主成分回帰分析法 (Principal Components Regression、以下では PCR 法という。) によるモデルを用いることもできる。PCR 法により構築される回帰分析血糖値算定モデルは、下の式 2 で表される。

$$\left. \begin{aligned} y &= T b + f \\ &= t_1 b_1 + t_2 b_2 + \cdots + t_n b_n \end{aligned} \right\} \text{式 3}$$

ただし、 T : 主成分スコア

b : 主成分スコア回帰係数

すなわち、目的変数の y に全血サンプル 3 1 の既知の血糖値を対応させ、説明変数の x にその全血サンプル 3 1 のスペクトルデータを適用して、式 3 の主成分スコア T 及び主成分スコア回帰係数 b を決定して、多変量回帰分析血糖値算定モデルを構築する。未知の血糖値の差分スペクトルデータをこの主成分スコア回帰係数 b が設定された血糖値予測装置 2 1 に入力することにより、血糖値の予測値 y_a が演算され出力される。

さらに、上述の実施例においては、回帰分析予測モデル (血糖値算定モデル) 3 4 を作成に際して、血糖値が既知のサンプル 3 1 はそれぞれ複数の石英セルに充填し、これらを第 1 図に示した光源 1 1、分光器 1 2、受光器 1 4 およびス

ベクトル分析装置 15 からなる分光分析器により、吸光スペクトルデータ x_1 、 x_2 、 \dots 、 x_m を作成した。しかし、これらの吸光スペクトルデータ x_1 、 x_2 、 \dots 、 x_m は、血糖値が既知の複数の生体を用い、第 1 図に示した光源 11 から差分スペクトル記憶装置にいたる装置により得られた、差分スペクトルデータを用いることもできる。

さらに、上述の実施例の説明は、血糖値の測定について示したが、動脈血中に存在する吸光特性及び散乱反射特性を有する他の物質の濃度の測定についても、その物質の吸光特性、散乱反射特性に対応した波長帯のスペクトル測定と、その物質の標準となる濃度のサンプルで PLS 法または PCR 法による多変量回帰分析濃度算定手段の算定回帰係数の決定とを行い、本実施例と同様の構成と手順を行えば、動脈血中に存在するその物質の濃度が同様に予測算定できる。

以上、説明したように本発明の非観血血液成分値測定装置及び方法によれば、指先等に近赤外光を照射することにより、採血に伴う苦痛や煩わしさを感じること無く、生体内血液の血液成分値を高い精度で迅速に測定することができる。

また、本発明によれば、前述したように、動脈血拍動成分を用いた差分スペクトルを利用してもよいが、組織内血液容積変化、例えば、静脈圧造波を用いて血液（静脈血）容積変化を生じさせて、差分スペクトル分析を行ってもよい。これにより、他の生体組織成分の影響を排除し、高精度かつ高感度で血液成分値を測定できる。

請求の範囲

1. 複数の波長を含む光を生体に照射するための光源と、前記生体を透過し、または前記生体で反射した光を検出する受光器と、この受光器の出力信号が供給され、前記生体を異なる時刻に透過し、または前記生体で反射した光のスペクトル进行分析するスペクトル分析装置と、このスペクトル分析装置で測定された前記異なる時刻における光のスペクトルから差分スペクトルを発生する差分スペクトル発生装置と、この差分スペクトル発生装置の出力データが入力され、血液成分値を出力する血液成分値予測装置とを備えたことを特徴とする非観血血液成分値測定装置。

2. 前記血液成分値予測装置は、血液成分値が既知である複数の全血サンプルのスペクトルデータを説明変数とし、血液成分値を目的変数とする多変量回帰分析モデルを備え、この多変量回帰分析モデルに、血液成分値が既知である血液から得られた前記差分スペクトルデータを前記説明変数として入力し、前記目的変数を前記多変量回帰分析モデルにより算出し、これを血液成分値として出力することを特徴とする請求項1記載の非観血血液成分値測定装置。

3. 前記多変量回帰分析モデルは、最小二乗法またはPCR法による回帰分析モデルであることを特徴とする請求項2記載の非観血血液成分値測定装置。

4. 前記複数の全血サンプルの各血液成分値は、生理的な濃度領域を含む濃度範囲内で、所定の間隔で配列されていることを特徴とする請求項3記載の非観血血液成分値測定装置。

5. 前記複数の波長を含む光は、近赤外領域の光であることを特徴とする請求項4記載の非観血血液成分値測定装置。

6. 前記複数の波長を含む光は、800nmから2400nmの波長帯に属する、3nm間隔の波長であることを特徴とする請求項5記載の非観血血液成分値測定装置。

7. 前記複数の波長を含む光は、前記近赤外領域の光を発生する光源からの光をアクティブ分光器により分光して発生することを特徴とする請求項6記載の非観血血液成分値測定装置。

8. 前記アクティブ分光器は、約50msの周期で前記近赤外領域の光を分光

することを特徴とする請求項 7 記載の非観血血液成分値測定装置。

9. 複数の波長を含む光を生体に照射するための光源と、前記生体を透過し、または前記生体で反射した光を検出する受光器と、この受光器の出力信号が供給され、前記生体を異なる時刻に透過し、または前記生体で反射した光のスペクトルを分析するスペクトル分析装置と、このスペクトル分析装置で測定された前記異なる時刻における光のスペクトルから差分スペクトルを発生する差分スペクトル発生装置と、この差分スペクトル発生装置の出力データが入力され、血糖値を出力する血糖値予測装置とを備えたことを特徴とする非観血血糖値測定装置。

10. 前記血糖値予測装置は、その血糖値が既知である複数の全血サンプルのスペクトルデータが説明変数として入力され、目的変数として血糖値を出力する多変量回帰分析モデルにより構成され、この多変量回帰分析モデルに、血液成分値が既知である血液から得られた前記差分スペクトルデータを前記説明変数として入力し、前記目的変数を前記多変量回帰分析モデルにより算出し、これを血糖値として出力することを特徴とする請求項 9 記載の非観血血糖値測定装置。

11. 前記多変量回帰分析モデルは、P L S 法または P C R 法による回帰分析モデルであることを特徴とする請求項 10 記載の非観血血糖値測定装置。

12. 前記複数の全血サンプルの各血糖値は、生理的な濃度領域を含む濃度範囲内で、所定の間隔で配列されていることを特徴とする請求項 11 記載の非観血血糖値測定装置。

13. 前記複数の波長を含む光は、近赤外領域の光であることを特徴とする請求項 12 記載の非観血血糖値測定装置。

14. 前記複数の波長を含む光は、800 nm から 2400 nm の波長帯に属する、3 nm 間隔の波長であることを特徴とする請求項 12 記載の非観血血糖値測定装置。

15. 前記複数の波長を含む光は、前記近赤外領域の光を発生する光源からの光をアクティブ分光器により分光して発生することを特徴とする請求項 14 記載の非観血血糖値測定装置。

16. 前記アクティブ分光器は、約 50 ms の周期で前記近赤外領域の光を分光することを特徴とする請求項 15 記載の非観血血糖値測定装置。

17. 前記複数の全血サンプルは、アルブミンを含むたんぱく質を含んでいることを特徴とする請求項12記載の非観血血糖値測定装置。

18. 前記アルブミンの濃度は3.0～6.0 g/dlであることを特徴とする請求項17記載の非観血血糖値測定装置。

19. 前記複数の全血サンプルは、異なるヘマトクリット値を有する血液を含んでいることを特徴とする請求項18記載の非観血血糖値測定装置。

20. 複数の波長を含む光を生体に照射するステップと、前記生体を透過、または前記生体で反射した光を検出して電気信号に変換するステップと、前記変換された電気信号を用いて前記生体を異なる時刻に透過または反射した光のスペクトルを分析するステップと、前記異なる時刻における光のスペクトルから差分スペクトルを発生するステップと、この差分スペクトルから対応する血液成分値を予測するステップとを備えたことを特徴とする非観血血液成分値測定方法。

21. 前記血糖値を予測するステップは、その血糖値が既知である複数の全血サンプルのスペクトルデータが説明変数として入力され、目的変数として血糖値を出力する、多変量回帰分析モデルを用い、このモデルに血糖値が未知の血液から得られた前記差分スペクトルデータを説明変数として入力し、目的変数として血糖値を出力として供給することを特徴とする請求項20記載の非観血血液成分値測定方法。

22. 前記多変量回帰分析モデルは、PLS法またはPCR法により構成することを特徴とする請求項21記載の非観血血液成分値測定方法。

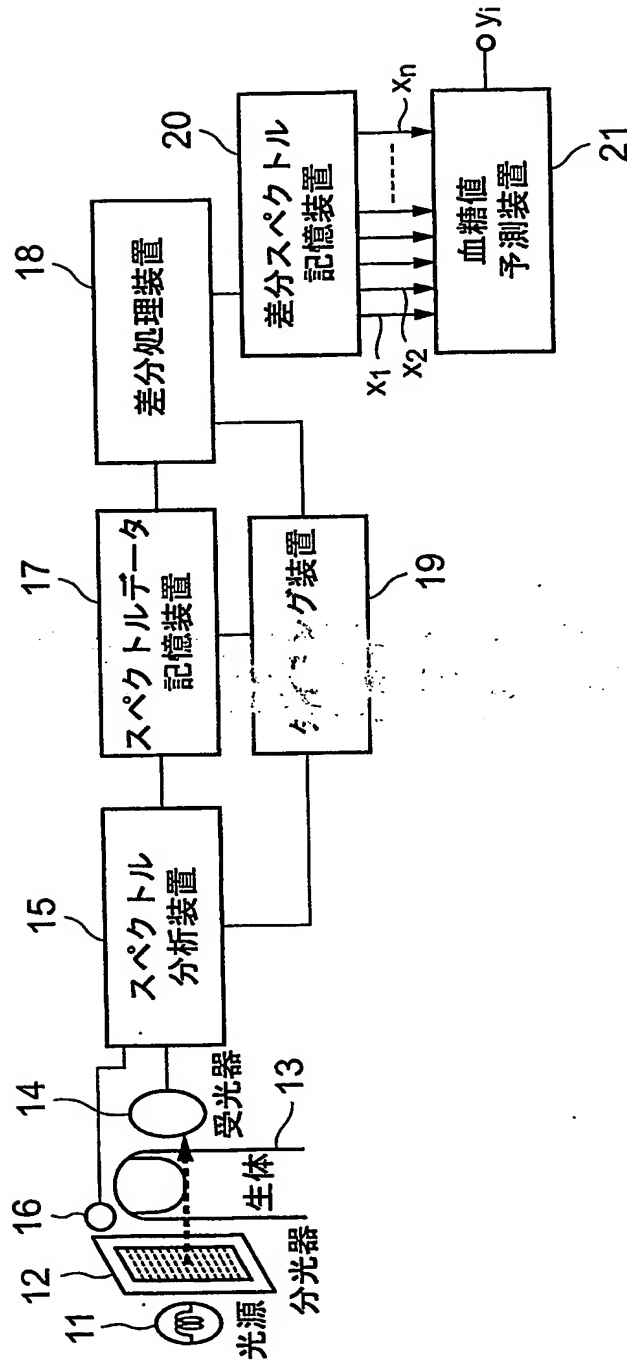
23. 複数の波長を含む光を生体に照射するステップと、前記生体を透過、または前記生体で反射した光を検出して電気信号に変換するステップと、前記変換された電気信号を用いて前記生体を異なる時刻に透過または反射した光のスペクトルを分析するステップと、前記異なる時刻における光のスペクトルから差分スペクトルを発生するステップと、この差分スペクトルから対応する血糖値を予測するステップとを備えたことを特徴とする非観血血糖値測定方法。

24. 前記血糖値を予測するステップは、その血糖値が既知である複数の全血サンプルのスペクトルデータが説明変数として入力され、目的変数として血糖値を出力する、多変量回帰分析モデルを用い、このモデルに血糖値が未知の血液か

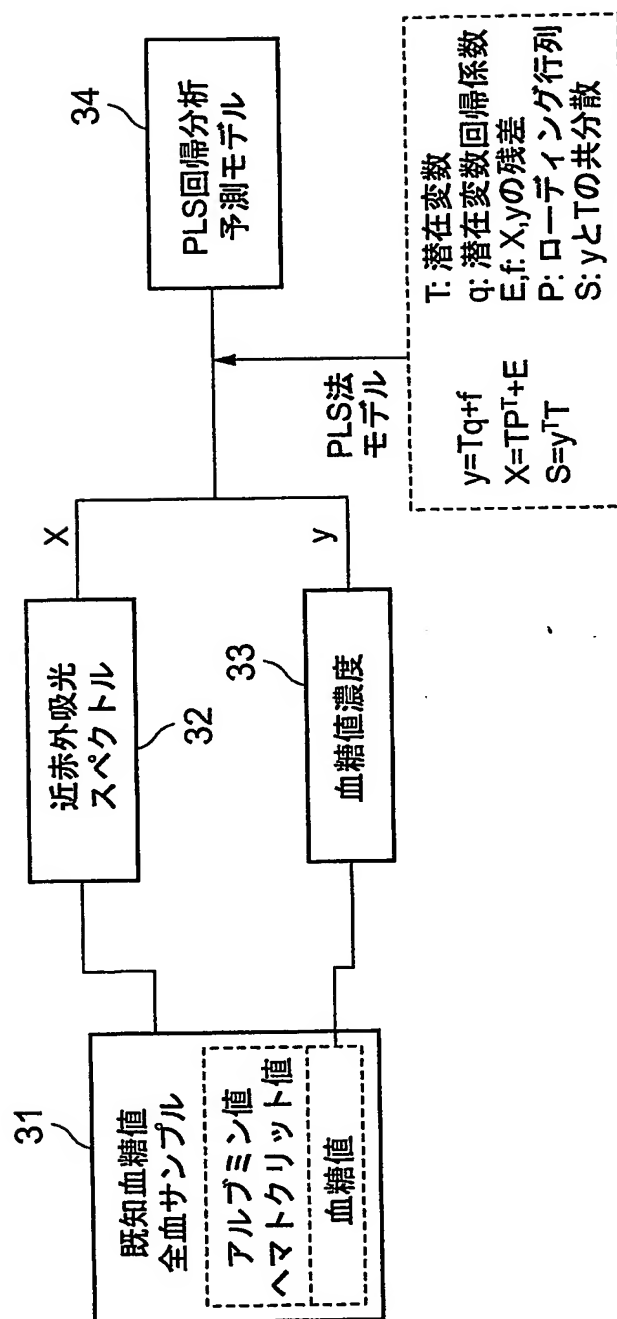
ら得られた前記差分スペクトルデータを説明変数として入力し、目的変数として血糖値を出力として供給することを特徴とする請求項 2 3 に記載の非観血血糖値測定方法。

2 5. 前記多変量回帰分析モデルは、P L S 法またはP C R 法により構成することを特徴とする請求項 2 4 記載の非観血血糖値測定方法。

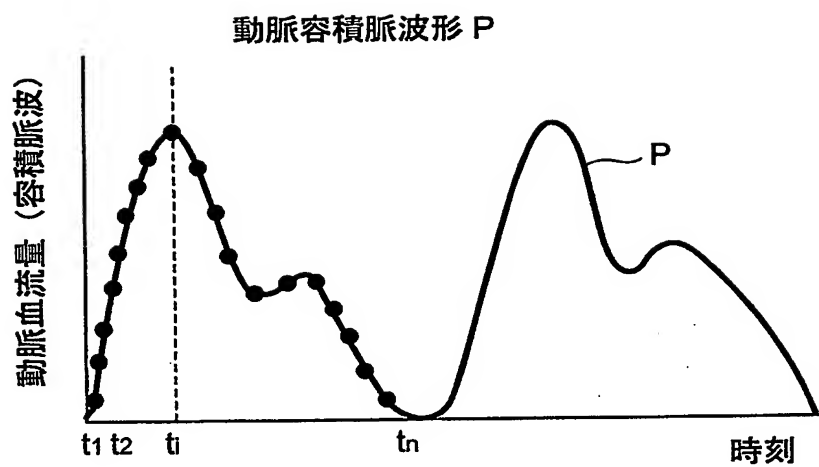
第1図



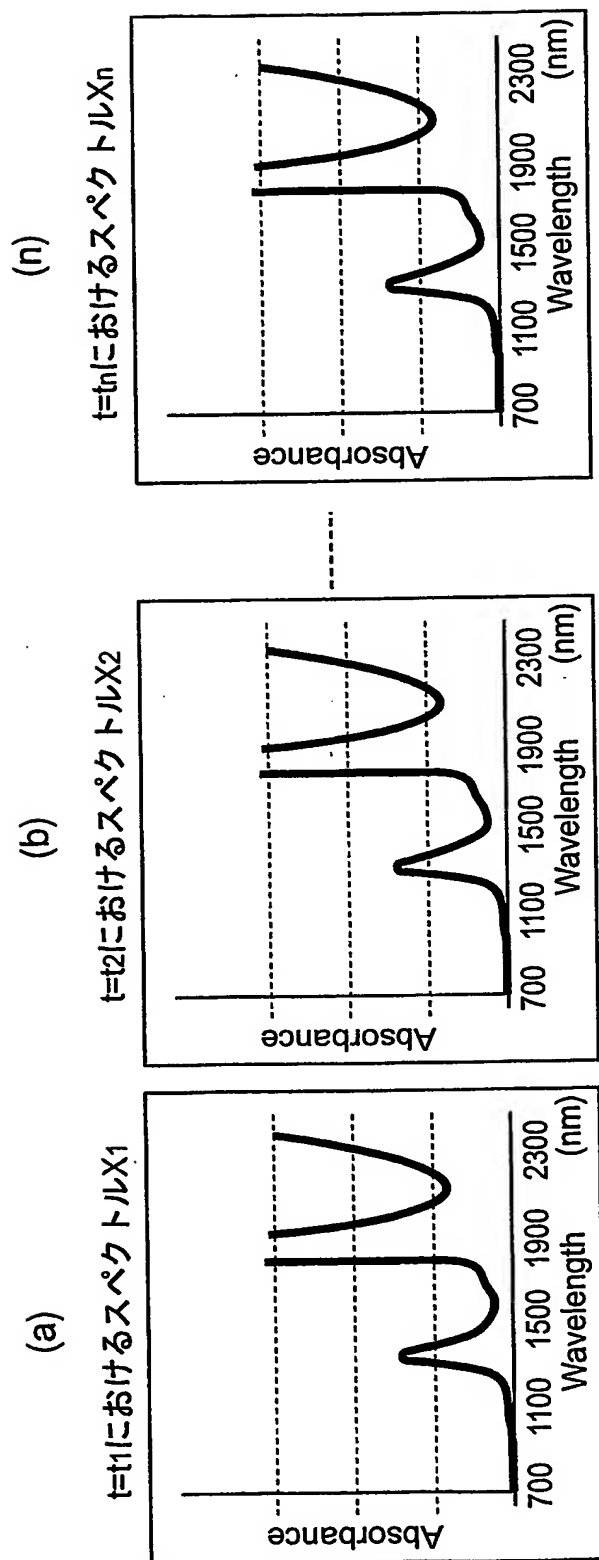
第2図



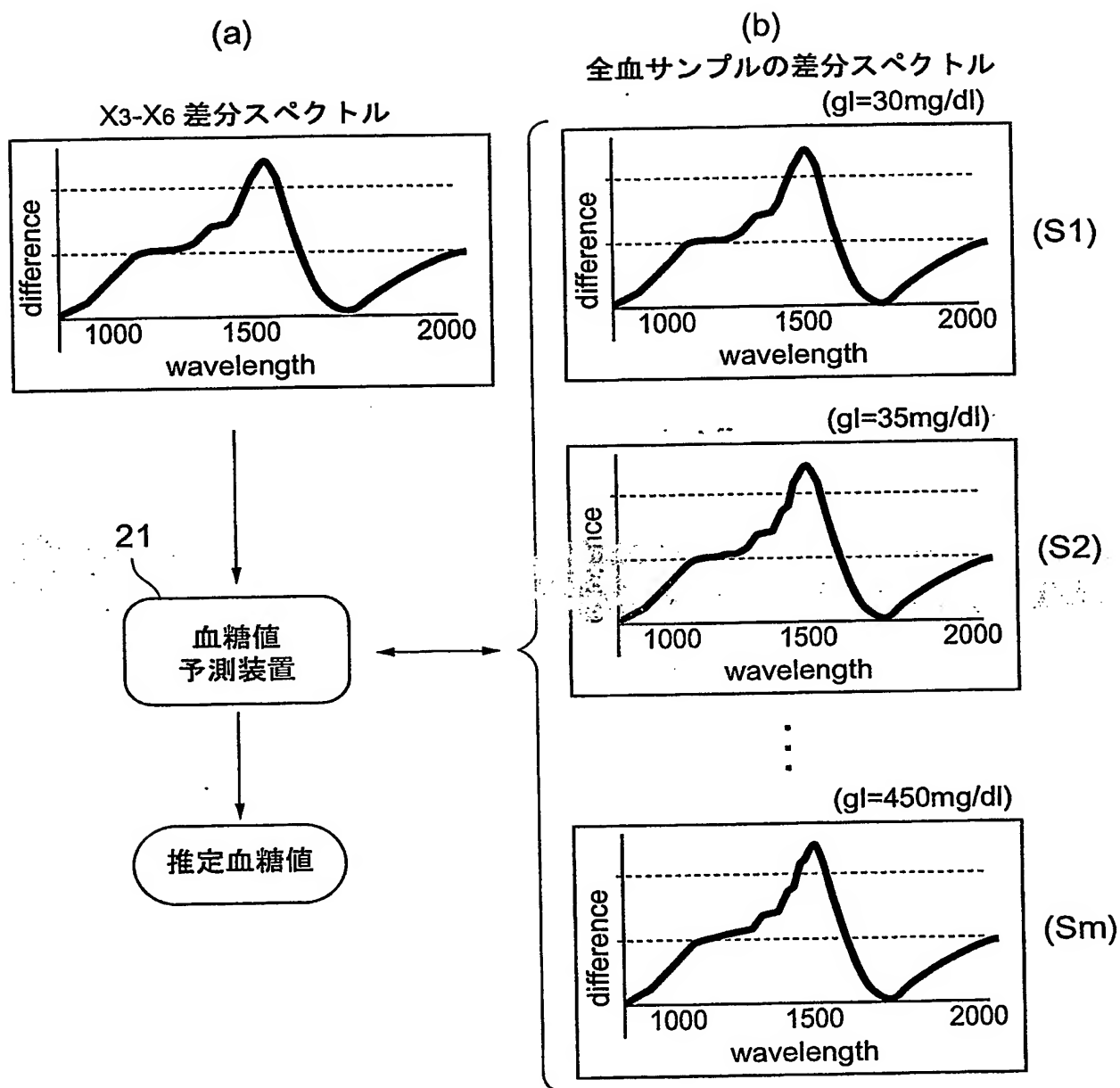
第3図



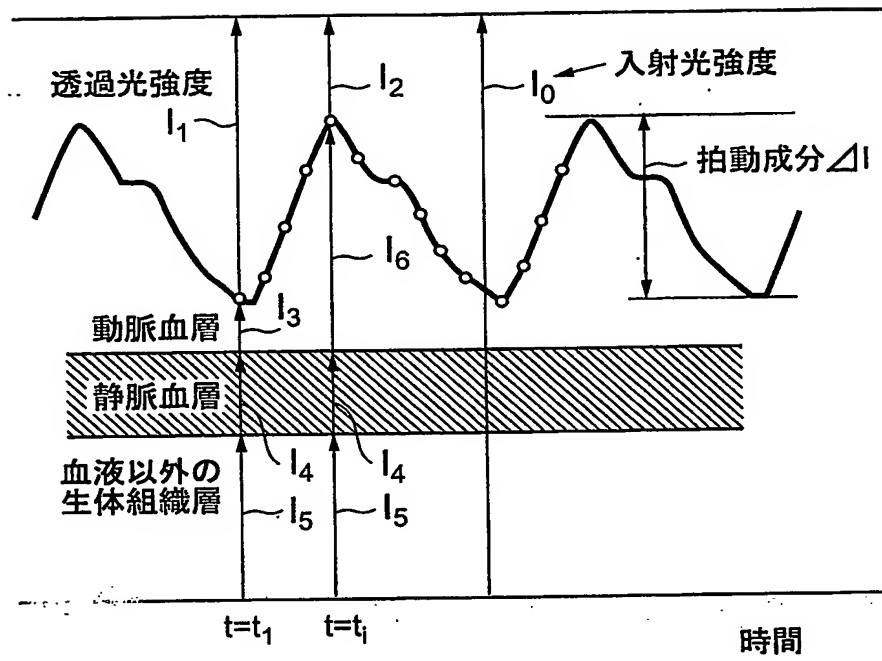
第4図



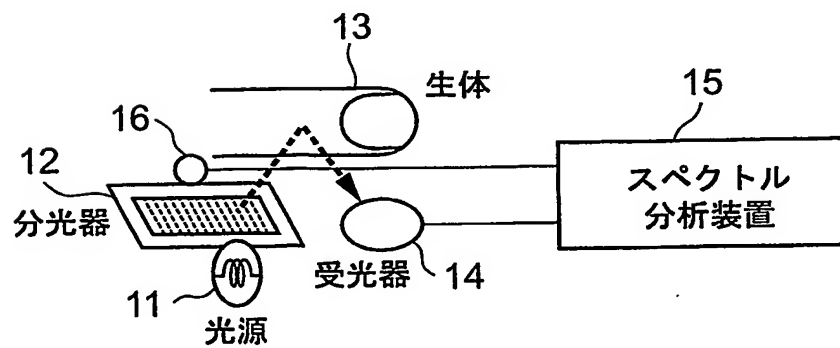
第5図



第6図



第7図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61B5/145

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61B5/145

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 6-178767 A (Mark R. Robinson, et al.), 28 June, 1994 (28.06.94), Full text; all drawings & EP 586025 A & US 5355880 A	1-25
Y	JP 3-114441 A (University of New Mexico, et al.), 15 May, 1991 (15.05.91), Full text; all drawings & EP 404562 A & US 4975581 A	1-25
Y	JP 7-88105 A (Kowa Co., Ltd.), 04 April, 1995 (04.04.95), Full text; all drawings & US 5522388 A	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
16 April, 2003 (16.04.03)

Date of mailing of the international search report
13 May, 2003 (13.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/03587

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-23947 A (Hitachi, Ltd.), 25 January, 2000 (25.01.00), Full text; all drawings (Family: none)	7, 8, 15, 16
A	JP 2000-60826 A (Omron Corp.), 29 February, 2000 (29.02.00), Full text; all drawings (Family: none)	1-25

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B5/145

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B5/145

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 6-178767 A (マーク・リース・ロビンソン外1名) 1994. 06. 28, 全文, 全図 &EP 586025 A &US 5835980 A	1-25
Y	JP 3-114441 A (ザ・ユニバーシティ・オブ・ニュー メキシコ外1名) 1991. 05. 15, 全文, 全図 &EP 404562 A &US 4975581 A	1-25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 04. 03

国際調査報告の発送日

13.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

神谷 直慈



2W 9310

電話番号 03-3581-1101 内線 3290

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 7-88105 A (興和株式会社) 1995.04.04, 全文, 全図 &US 5522388 A	1-25
Y	J P 2000-23947 A (株式会社日立製作所) 2000.01.25, 全文, 全図 (ファミリーなし)	7, 8, 15, 16
A	J P 2000-60826 A (オムロン株式会社) 2000.02.29, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-25